

ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ БЕТА-КЛЕТОК ПРИ РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Белоусова А.В., Соколова К.В., Данилова И.Г., Черешнева М.В.,
Черешнев В.А.

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук,
г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Сахарный диабет второго типа характеризуется слабо выраженной воспалительной реакцией в поджелудочной железе, что влияет на структуру и функции панкреатических островков: количество β -клеток уменьшается и растет число α -клеток. В работе исследовали особенности дифференцировки β -клеток в условиях развития экспериментального сахарного диабета второго типа и при снижении воспалительного процесса. Применялись биохимические, гистологические методы, иммуноферментный анализ, иммуногистохимические методы с использованием первичных антител к инсулину, глюкагону, маркеру пролиферации Ki-67 и вторичных антител, меченых флюоресцентными красителями. Для моделирования сахарного диабета второго типа использовали стрептозотцин и никотинамид, а для снижения воспалительной реакции натриевую соль 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона. В предыдущих исследованиях было показано, что она меняет фенотип макрофагов с провоспалительного M1 на противовоспалительный M2. При сахарном диабете второго типа на фоне уменьшения в панкреатических островках количества макрофагов с маркером CD163 и концентрации цитокина TGF- β 1, обладающих противовоспалительным действием, наблюдалось снижение числа β -клеток и их функциональной активности, в то время как содержание α -клеток, синтезирующих глюкагон, росло. После введения натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона в островках поджелудочной железы отмечалась противоположная картина: на фоне увеличения числа CD163⁺ макрофагов и содержания TGF- β 1 росло количество β -клеток и снижалось число α -клеток. Рост числа инсулинсинтезирующих клеток не сопровождался их митотической активностью. Вероятно, снижение количества CD163⁺ макрофагов и уровня противовоспалительного цитокина TGF- β 1 в островках являются факторами, способствующими изменению микроокружения клеток и, как следствие, дифференцировке β -клеток в α -клетки. Напротив, рост числа CD163⁺ макрофагов и TGF- β 1 на фоне введения натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона, предположительно, способствует обратной дифференцировке α -клеток в β -клетки и восстановлению синтеза инсулина поджелудочной железой. Целенаправленное воздействие на микроокружение клеток в панкреатическом островке при сахарном диабете второго типа может являться новым подходом к лечению заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, α -клетки, β -клетки, дифференцировка β -клеток, макрофаги, цитокины

Адрес для переписки:

Белоусова Анна Викторовна
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106
Тел.: 8 (906) 806-55-09.
E-mail: A1b2v3@mail.ru

Address for correspondence:

Anna V. Belousova
Institute of Immunology and Physiology,
Ural Branch, Russian Academy of Sciences
106 Pervomajskaya St
Yekaterinburg
620049 Russian Federation
Phone: +7 (906) 806-55-09.
E-mail: A1b2v3@mail.ru

Образец цитирования:

А.В. Белоусова, К.В. Соколова, И.Г. Данилова,
М.В. Черешнева, В.А. Черешнев «Особенности
дифференцировки бета-клеток при развитии сахарного
диабета 2 типа» // Медицинская иммунология, 2024.
Т. 26, № 5. С. 1037-1044.
doi: 10.15789/1563-0625-FOB-16880

© Белоусова А.В. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.V. Belousova, K.V. Sokolova, I.G. Danilova,
M.V. Cheresheva, V.A. Cheresheva "Features of beta cell
differentiation during the development of type 2 diabetes
mellitus", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 5, pp. 1037-1044.
doi: 10.15789/1563-0625-FOB-16880

© Belousova A.V. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-FOB-16880

FEATURES OF BETA CELL DIFFERENTIATION DURING THE DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Belousova A.V., Sokolova K.V., Danilova I.G., Chereshneva M.V., Chereshnev V.A.

Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Type 2 diabetes mellitus is characterized by a mild inflammatory reaction in the pancreas, which affects the structure and function of the pancreatic islets: the number of β -cells decreases and the number of α -cells increases. The work examined the features of β -cell differentiation in the development of experimental type 2 diabetes mellitus and while reducing the inflammatory process. Biochemical, histological methods, enzyme-linked immunosorbent assay, immunohistochemical methods were used using primary antibodies to insulin, glucagon, proliferation marker Ki-67 and secondary antibodies labeled with fluorescent dyes. Streptozotocin and nicotinamide were used to model type 2 diabetes mellitus, and the sodium salt of 5-amino-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione was used to reduce the inflammatory response. Previous studies have shown that it changes the macrophage phenotype from proinflammatory M1 to anti-inflammatory M2. In type 2 diabetes mellitus, against the background of a decrease in the number of macrophages with the CD163 marker and the concentration of the cytokine TGF- β 1, which have an anti-inflammatory effect, in the pancreatic islets, a decrease in the number of β -cells and their functional activity was observed, while the content of α -cells synthesizing glucagon increased. After administration of the sodium salt of 5-amino-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione, the opposite picture was observed in the pancreatic islets: against the background of an increase in the number of CD163⁺ macrophages and the content of TGF- β 1, the number of β cells increased and the number of α cells decreased-cells. The increase in the number of insulin-synthesizing cells was not accompanied by their mitotic activity. It is likely that a decrease in the number of CD163⁺ macrophages and the level of the anti-inflammatory cytokine TGF- β 1 in the islets are factors contributing to changes in the cell microenvironment and, as a consequence, the differentiation of β -cells into α -cells. On the contrary, an increase in the number of CD163⁺ macrophages and TGF- β 1 against the background of administration of the sodium salt of 5-amino-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione presumably promotes reverse differentiation of α -cells into β -cells and restoration of insulin synthesis pancreas. Targeted effects on the microenvironment of cells in the pancreatic islet in type 2 diabetes mellitus may be a new approach to treating the disease.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, α -cells, β -cells, β -cell differentiation, macrophages, cytokines

Работа выполнена в рамках гос. задания ИИФ УрО РАН (регистрационный номер темы 122020900136-4) с использованием оборудования ЦКП ИИФ УрО РАН.

Введение

Число пациентов, страдающих сахарным диабетом растет с каждым годом. В связи с этим, изучение патологических процессов, происходящих в островках поджелудочной железы и задачи по поиску новых методов лечения остаются актуальными. В настоящее время установлено, что при воздействии повреждающих факторов

β -клетки теряют свою функциональную активность [6, 11]. Известно, что при сахарном диабете 2 типа количество β -клеток уменьшается и растет число α -клеток. Высокие концентрации IL-1 β подавляют экспрессию генов, специфичных для β -клеток, что стимулирует их дифференцировку в α -клетки [3]. Сокращение длительности воздействия повреждающих факторов или уменьшение их концентрации приводит к возвращению функционального состояния, характерного для β -клетки [7, 10]. В данном исследовании рассматривались особенности дифференцировки инсулинсинтезирующих клеток в условиях развития экспериментального сахарного диабета 2 типа

(СД2) и при уменьшении интенсивности воспалительного процесса. Для снижения воспалительной реакции использовали натриевую соль 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона (АФГ). Ранее было показано, что АФГ меняет продукцию макрофагов в сторону противовоспалительной [1] и приводит к частичному восстановлению количества β -клеток при экспериментальном СД [5].

Материалы и методы

Эксперименты проводились на крысах-самцах линии Wistar возрастом 12-13 недель ($n = 28$). На проведение исследования получено разрешение Этического Комитета ИИФ УрО РАН (протокол № 07/19 от 18.12.19). Для создания модели СД2 внутрибрюшинно вводили водный раствор никотинамида (Sigma-Aldrich, США) 110 мг/кг, а через 15 минут – раствор стрептозотоцина (Sigma-Aldrich, США) в цитратном буфере 65 мг/кг [8, 9, 13]. Случайным образом крысы были поделены на 4 группы: интактные крысы, крысы с экспериментальным СД2 продолжительностью 30 и 60 суток, крысы с экспериментальным СД2, которым, начиная с 30-го дня эксперимента, в течение месяца внутримышечно вводили АФГ в дозе 2 мг/кг по схеме, описанной в [5].

Концентрацию глюкозы в плазме определяли глюкозооксидазным методом с использованием наборов реагентов производства «Вектор-Бест» (Россия), концентрацию инсулина в крови, а также TGF- β 1 в гомогенате и крови поджелудочной железы оценивали методом ИФА с использованием автоматического анализатора LAZURITE AUTOMATED ELISA SYSTEM (Dynex Technologies, США) и наборов Rat/Mouse Insulin ELISA (Millipore, Германия) и TGF- β 1 крысы, 2 \times 96 тестов, BMS623 Bioscience

Относительное содержание гликированного гемоглобина в цельной крови оценивали методом аффинной хроматографии с использованием наборов реагентов «Гликогемотест» («Элта», Россия). Оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) и расчет индекса инсулинорезистентности НОМА-IR проводились по стандартным методикам.

Ткань поджелудочной железы фиксировали в 10% формалине в течение 24 часов и подвергали стандартной процедуре гистологической проводки и заливки в парафин. Для проведения морфометрического исследования срезы ткани толщиной 3 мкм окрашивали гематоксилином и эозином с использованием Autostainer DAKO и изучали с использованием микроскопа Leica DM2500 с видеокамерой Leica DFC420 и про-

граммного обеспечения Leica Application Suite. Определяли количество островков на мм² ткани, их площадь, мкм² и число клеток на мм² площади островка.

Количественную оценку содержания макрофагов F4/80⁺ и CD163⁺ в панкреатических островках проводили с помощью иммуногистохимического метода окрашивания с применением антител (Anti-Rat F4/80 antibody PA5-21399, ThermoFisher и Anti-ratCD163/M130antibody (ED2); MA5-16658, ThermoScientific, Waltham). Для визуализации антигенреактивных клеток использовали тест-систему NovolinkTMPolymer-DetectionSystem (NovocastraLab., Ltd), включающую хромогенный субстрат 3,3-диаминобензидин (DAB) в забуференном растворе. DAB-позитивные клетки идентифицировали по коричневому окрашиванию цитоплазмы.

Для выявления α - и β -клеток проводили двойное иммунофлуоресцентное окрашивание ткани поджелудочной железы с использованием антител к инсулину (Anti-Rat Insulin/Proinsulin antibody; MA5-12042, ThermoScientific, Waltham), глюкагону (GCG Antibody, Cusabio), а также вторичных антител с флуоресцентными метками Alexa fluor (Goat anti-mouse, A31555 invitrogen) и Texas Red (Goat anti-rabbit, T6390 invitrogen). Пролиферирующие β -клетки определяли методом двойного флуоресцентного окрашивания ткани поджелудочной железы с использованием антител Anti-Rat Ki-67 antibody; PA1-21520 и вторичных антител с флуоресцентными метками. Ядра докрашивали DAPI (ThermoScientific). В качестве негативного контроля использовали срезы поджелудочной железы, окрашенные без первичных антител.

Визуализацию изображений осуществляли с помощью лазерного сканирующего конфокального микроскопа LSM 710 (CARL ZEISS, Германия) и программного обеспечения ZEN2010. На препаратах определяли количество инсулин+ (β -клетки), глюкагон+ (α -клетки) и инсулин+ глюкагон+ клеток и подсчитывали количество пролиферирующих β -клеток (инсулин+ Ki67+ клетки) на мм² площади островка. Определяли оптическую плотность цитоплазмы инсулин+ клеток, зависящую от количества связавшихся антител и характеризующую содержание инсулина в клетках. Обработка изображений велась при помощи программы ImageJ [12]. Подсчет количества инсулин+, глюкагон+ и инсулин+ глюкагон+ клеток производился с помощью программы Cell Profiler [14].

Для статистической обработки полученных результатов использовали непараметрический критерий Краскела—Уоллиса для множественных парных сравнений. Отличия считались достоверными при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического \pm ошибки среднего.

Результаты и обсуждение

Показатели гипергликемии, ОГТТ и концентрация инсулина в плазме крови указывали на развитие СД2. При введении АФГ содержание глюкозы в крови и индекс НОМА-IR уменьшались, а уровень инсулина увеличивался (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА
TABLE 1. INDICATORS OF CARBOHYDRATE METABOLISM

Показатели Indicators	Интактная группа Intact group	Сахарный диабет 2 типа Diabetes mellitus type 2		
		30 суток 30 days	60 суток 60 days	60 суток + АФГ 60 days + APH
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	6,0 \pm 0,2 ^{2,3,4}	12,1 \pm 1,0 ^{1,4}	12,2 \pm 0,5 ^{1,4}	8,5 \pm 1,4 ^{1,2,3}
Гликированный гемоглобин, % Glycatedhemoglobin, %	4,3 \pm 0,3	5,0 \pm 0,7	4,5 \pm 0,6	4,8 \pm 0,6
Инсулин, мкЕд/мл Insulin, mU/mL	22,0 \pm 2,1 ³	16,9 \pm 4,1	15,2 \pm 3,9 ^{1,4}	18,7 \pm 4,3 ³
НОМА-IR(инсулин, мкЕд/мл \times глюкоза, ммоль/л) / 22,5 НОМА-IR (insulin, μ U/mL \times glucose, mmol/L) / 22.5	5,9 \pm 0,7 ³	9,1 \pm 3,1	8,3 \pm 1,9 ¹	7,1 \pm 3,1
Оральный глюкозотолерантный тест Oralglucosetolerancetest				
Группа Group	Глюкоза крови, ммоль/л Bloodglucose, mmol/L			
	До нагрузки Before load	Время после нагрузки глюкозой (1 г/кг), мин Time after load with glucose (1 g/kg), min		
		30	60	90
Интактная Intact	5,3 \pm 0,1	9,0 \pm 0,3 ⁵	7,0 \pm 0,9	5,2 \pm 0,8
СД2 30 суток T2DM 30 days	9,3 \pm 0,4	18,1 \pm 2,4 ⁵	12,1 \pm 0,3 ⁵	11,9 \pm 0,6 ⁵

Примечание. ¹ – $p < 0,05$ в сравнении с интактной группой; ² – $p < 0,05$ в сравнении с группой СД2 30 суток; ³ – $p < 0,05$ в сравнении с группой СД2 60 суток; ⁴ – $p < 0,05$ в сравнении с группой СД2 60 суток; ⁵ – $p < 0,05$ в сравнении со значениями до нагрузки глюкозой в своей группе.

Note. ¹, $p < 0.05$ in comparison with the intact group; ², $p < 0.05$ in comparison with the T2DM group for 30 days; ³, $p < 0.05$ in comparison with the T2DM group for 60 days; ⁴, $p < 0.05$ in comparison with the T2DM group for 60 days; ⁵, $p < 0.05$ in comparison with the values before glucose loading in the same group.

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ МАКРОФАГОВ В ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ОСТРОВКАХ И ИХ ПРОДУКЦИЯ

TABLE 2. CONTENT OF MACROPHAGES IN PANCREATIC ISLETS AND THEIR PRODUCTS

Показатели Indicators	Экспериментальная группа Experimental group			
	Интактная Intact	Сахарный диабет 2 типа Diabetes mellitus type 2		
		30 суток 30 days	60 суток 60 days	60 суток + АФГ 60 days + APH
F4/80⁺ макрофаги, N/мм² площади островка F4/80 ⁺ macrophages, N/mm ² of islet	137,8±29	125,9±35	163,6±26	165,3±14
CD163⁺ макрофаги, усл. ед. CD163 ⁺ macrophages, arb. units	0,3±0,098 ³	0,3±0,11 ³	0,03±0,02 ^{1,2,4}	0,2±0,05 ³
TGF-β1 в плазме крови, пг/мл TGF-β1 in blood, pg/mL	271,2±14,2 ^{2,3,4}	148,9±12,4 ^{1,4}	127,1±6,7 ^{1,4}	187,1±16,4 ^{1,2,3}
TGF-β1 в гомогенате поджелудочной железы, пг/мл TGF-β1 in pancreas, pg/mL	264,1±57,6 ^{2,3}	114,8±9,2 ^{1,4}	128,1±20,5 ^{1,4}	182,7±31,2 ^{2,3}

Примечание. ¹ – p < 0,05 в сравнении с интактной группой; ² – p < 0,05 в сравнении с группой СД2 30 суток; ³ – p < 0,05 в сравнении с группой СД2 60 суток; ⁴ – p < 0,05 в сравнении с группой СД2 60 суток.

Note. ¹, p < 0.05 in comparison with the intact group; ², p < 0.05 in comparison with the T2DM group for 30 days; ³, p < 0.05 in comparison with the T2DM group for 60 days; ⁴, p < 0.05 in comparison with the T2DM group for 60 days.

Маркер F4/80 присутствует на поверхности тканевых макрофагов и используется для их идентификации [4]. Количество макрофагов F4/80⁺ в островках поджелудочной железы оставалось неизменным во всех экспериментальных группах, в то время как содержание в островках макрофагов с маркером CD163, обладающих противовоспалительной активностью, снижалось на 60-е сутки развития СД2. При введении АФГ их количество увеличивалось и достигало значений интактной группы. Концентрация TGF-β1 в поджелудочной железе и плазме крови снижалась при диабете и росла под действием АФГ (табл. 2). Поскольку семейство трансформирующих ростовых факторов бета контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток [2], наблюдаемое изменение концентрации TGF-β1 влияет на процессы, происходящие в панкреатических островках при разной степени выраженности воспалительной реакции.

Количество островков поджелудочной железы и их площадь во всех группах оставались неизменными; при введении АФГ росло общее число клеток в островке. Пролиферативная активность β-клеток во всех группах была одинаковой, при этом на 30-е сутки уменьшалось число β-клеток и оптическая плотность цитоплазмы в них, а число α-клеток увеличивалось. На 60-е сутки на фоне дальнейшего снижения количества β-клеток и роста числа α-клеток возрастало содержание инсулин+глюкагон+клеток. После воздействия АФГ наблюдался рост количества β-клеток, а число α- и инсулин+глюкагон+клеток уменьшалось. Также отмечалось увеличение оптической плотности β-клеток, что согласуется с увеличением концентрации инсулина в плазме крови и свидетельствует о восстановлении функциональной активности β-клеток (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ОСТРОВКОВ

TABLE 3. STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF PANCREATIC ISLETS

Показатели Indicators	Экспериментальная группа Experimental group			
	Интактная Intact	Сахарный диабет 2 типа Diabetes mellitus type 2		
		30 суток 30 days	60 суток 60 days	60 суток + АФГ 60 days + APH
Количество панкреатических островков, N/мм ² ткани Number of pancreatic islet, N/mm ² tissue	1,9±0,2	1,9±0,4	1,6±0,4	2,5±0,5
Площадь островка, мкм ² Islet area, μm ²	8073,2±952,8	9476,9±749,2	9586,9±607,8	7733,2±773,6
Количество клеток в островке, N/мм ² Number of cells in the islet, N/mm ²	12099,6±435,6 ⁴	11457,6±630,9 ⁴	10230,7±535,8 ⁴	13145,4±166,7 ^{1,2,3}
β-клетки, N/ мм ² островка β-cells, N/mm ² islet	6943,9±256,8 ^{2,3}	4837,2±241,8 ^{1,3,4}	4015,1±245,7 ^{1,2,4}	6752,1±219 ^{2,3}
Пролиферирующие β-клетки, N/мм ² островка Proliferating β-cells, N/mm ² islets	47,9±6,2	69,0±12,8	108,1±39,7	93,1±37,6
Оптическая плотность цитоплазмы β-клеток, усл. ед Optical density of β-cell cytoplasm, arb. units	1,2±0,3 ^{2,3}	0,7±0,1 ^{1,4}	0,5±0,2 ^{1,4}	1,4±0,4 ^{2,3}
α-клетки, N/ мм ² островка α-cells, N/mm ² islet	1503,8±218,7 ^{2,3,4}	3045,1±459,8 ^{1,3}	4566,2±401,1 ^{1,2,4}	3620,8±396,9 ^{1,3}
Инсулин+ глюкагон+ клетки, N/ мм ² островка Insulin + glucagon + cells, N/mm ² islets	2000,6±153,8 ³	1968,8±150,7 ³	2232,9±28,1 ^{1,2,4}	1947,2±100,6 ³

Примечание. ¹ – p < 0,05 в сравнении с интактной группой; ² – p < 0,05 в сравнении с группой СД2 30 суток; ³ – p < 0,05 в сравнении с группой СД2 60 суток; ⁴ – p < 0,05 в сравнении с группой СД2 60 суток.

Note. ¹, p < 0.05 in comparison with the intact group; ², p < 0.05 in comparison with the T2DM group for 30 days; ³, p < 0.05 in comparison with the T2DM group for 60 days; ⁴, p < 0.05 in comparison with the T2DM group for 60 days.

Заключение

Уменьшение числа CD163⁺ макрофагов в островках и снижение уровня противовоспалительного цитокина TGF-β1 меняет микроокружение β-клеток и, предположительно, участвует в процессе дифференцировки последних в α-клетки, а наблюдаемый при введении АФГ рост числа CD163⁺ макрофагов в островках способствует обратной дифференцировке α-клеток в β-клетки, поскольку на фоне неизменной митотической активности инсулин+ клеток уве-

личивается их количество, а содержание глюкагон+ и инсулин+ глюкагон+ клеток уменьшается (рис. 1, см. 3-ю стр. обложки). Полученные данные могут быть полезны при поиске новых подходов к лечению СД2.

Благодарности

Авторы благодарят сотрудников лаборатории морфологии и биохимии за участие в подготовке исследования.

Список литературы / References

1. Булавинцева Т.С., Юшков Б.Г., Данилова И.Г., Абидов М.Т. Влияние макрофагов на инсулинсинтезирующую систему в норме и при аллоксановом диабете // Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 2. С. 287-300. [Bulavintseva T.S., Yushkov B.G., Danilova I.G., Abidov M.T. Influence of macrophages on the insulin-synthesizing system under normal conditions and in alloxan diabetes. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 2, pp. 287-300. (In Russ.)] doi: 10.15789/10.15789/1563-0625-IOM-2534.
2. Гетте И.Ф., Емельянов В.В. Влияние соединения из ряда замещенных 1,3,4-бн-тиадиазинов на содержание цитокинов в плазме крови крыс с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 13, № 3 (22). С. 1103-1107. [Gette I.F., Emelianov V.V., Belousova A.V., Danilova I.G., Sidorova L.P., Tseitler T.A. The influence of a number of substituted 1,3,4-h-thiadiazines on the content of cytokines in blood plasma of rats with experimental diabetes mellitus type 2. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 13, no. 3 (22), pp. 103-1107. (In Russ.)] doi: 10.31857/S102872210007234-2.
3. Anquetil F., Sabouri S. Alpha cells, the main source of IL-1 β in human pancreas. *J. Autoimmun.*, 2017, Vol. 81, pp. 68-73.
4. Cassado ADA. F4/80 as a Major Macrophage Marker: The Case of the Peritoneum and Spleen. *Results Probl. Cell Differ.*, 2017, Vol. 62, pp. 161-179.
5. Danilova I.G. Partial recovery from alloxan-induced diabetes by sodium phthalhydrazide in rats. *Biomed. Pharmacother.*, 2017, Vol. 95, pp. 103-110.
6. Donath M., Shoelson S. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, Vol. 11, pp. 98-107.
7. Efrat S. Beta-Cell Dedifferentiation in Type 2 Diabetes: Concise Review. *Stem Cells*, 2019, Vol. 37, no. 10, pp. 1267-1272.
8. Ghasemi A., Khalifi S., Jedi S. Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes. *Acta Physiol. Hung.*, 2014, Vol. 101, no. 4, pp. 408-420.
9. Ito M. Characterization of low dose streptozotocin-induced progressive diabetes in mice. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2001, Vol. 9, no. 3, pp. 71-78.
10. Khin P.P., Lee J.J. A Brief Review of the Mechanisms of β -Cell Dedifferentiation in Type 2 Diabetes. *Nutrients*, 2021, Vol. 13, no. 5, 1593. doi: 10.3390/nu13051593.
11. Puri S., Folias A.E., Hebrok M. Plasticity and Dedifferentiation within the Pancreas: Development, Homeostasis, and Disease. *Cell Stem Cell*, 2015, Vol. 16, no. 1, pp. 18-31.
12. Schindelin J. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat. Methods*, 2012, Vol. 9, no. 7, pp. 676-682.
13. Sharma R. Experimental Models on Diabetes : A Comprehensive Review. *Int. J. Adv. Pharm. Sci.*, 2013, Vol. 4, pp. 1-8.
14. Stirling D.R. CellProfiler 4: improvements in speed, utility and usability. *BMC Bioinformatics*, 2021, Vol. 22, pp. 1-11.

Авторы:

Белуосова А.В. — научный сотрудник лаборатории морфологии и биохимии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия
Соколова К.В. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории морфологии и биохимии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Belousova A.V., Research Associate, Laboratory of Morphology and Biochemistry, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation
Sokolova K.V., Senior Research Associate, Laboratory of Morphology and Biochemistry, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Данилова И.Г. — д.б.н., доцент, заведующая лабораторией морфологии и биохимии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Черешнева М.В. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Черешнев В.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Danilova I.G., PhD, MD (Biology), Professor, Head, Laboratory of morphology and biochemistry, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Chereshneva M.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Chereshnev V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Chief Research Associate, Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 02.04.2024

Отправлена на доработку 04.04.2024

Принята к печати 25.04.2024

Received 02.04.2024

Revision received 04.04.2024

Accepted 25.04.2024

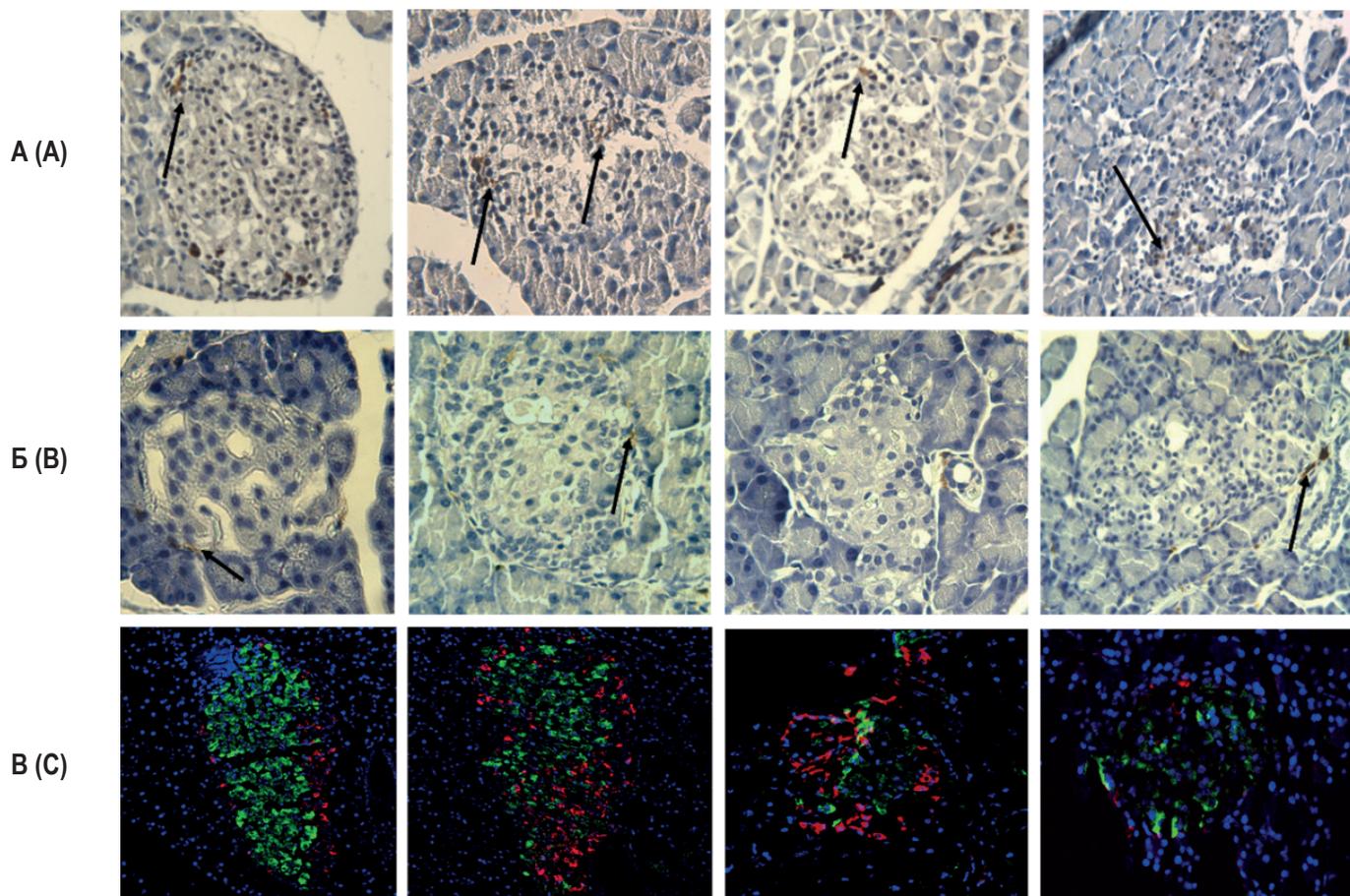


Рисунок 1. А – содержание в панкреатическом островке F4/80⁺ макрофагов (указаны стрелками), иммуногистохимическое окрашивание, световая микроскопия, × 200. Б – содержание в панкреатическом островке CD163⁺ макрофагов. В основном они наблюдаются по периферии островка (указаны стрелками), иммуногистохимическое окрашивание, световая микроскопия, × 200. В – двойное иммунофлуоресцентное окрашивание с использованием антител к инсулину и глюкагону: цитоплазма инсулин+ клеток зеленая, цитоплазма глюкагон+ клеток красная. Ядра клеток окрашены синим. Конфокальная микроскопия, × 200.

Figure 1. A, content of F4/80⁺ macrophages in the pancreatic islet (indicated by arrows), immunohistochemical staining, light microscopy, × 200. B, content of CD163⁺ macrophages in the pancreatic islet. They are mainly observed along the periphery of the islet (indicated by arrows), immunohistochemical staining, light microscopy, × 200. C, double immunofluorescent staining using antibodies to insulin and glucagon: the cytoplasm of insulin+ cells is green, the cytoplasm of glucagon+ cells is red. Cell nuclei are colored blue. Confocal microscopy, × 200.